

Oftalmoplegia Externa Crônica Progressiva: um relato de caso

Chronic Progressive External Ophthalmoplegia: a case report

Gabrielle Nunes de Sousa ¹

Milena Marques da Costa ²

Maíra Catherine Pereira Turiel Silva ³

RESUMO

A Oftalmoplegia Externa Crônica Progressiva (OECPP) é uma das principais manifestações das miopatias mitocondriais. Caracteriza-se por fraqueza progressiva da musculatura ocular extrínseca e ptose palpebral, podendo incluir manifestações sistêmicas graves. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico de OECPP. A coleta de dados foi realizada por meio de entrevistas, abrangendo história clínica, exame físico e documentação de exames complementares. Trata-se de paciente do sexo feminino que iniciou, aos 17 anos, quadro súbito de ptose palpebral unilateral não flutuante, evoluindo com oftalmoplegia bilateral, disfonia, disfagia, fraqueza proximal, mialgia e dispnéia aos esforços. Aos 33 anos, estabeleceu-se o diagnóstico etiológico de OECPP secundária a mitocondriopatia. Instituiu-se tratamento com coenzima Q10 e encaminhamento para fonoterapia e fisioterapia; entretanto, não houve acesso regular a esses serviços em seu município. Atualmente, a paciente apresenta progressão da doença e limitação de suas atividades básicas e laborais. Devido à raridade da condição, aos sintomas iniciais inespecíficos e à ausência de critérios diagnósticos bem definidos, o diagnóstico da OECPP é desafiador. A abordagem deve ser ampla e detalhada, incluindo biópsia muscular e testes genéticos mitocondriais. O tratamento é essencialmente sintomático e multidisciplinar, visto que não há cura, ressaltando-se as limitações no acesso a terapias de suporte no Brasil.

Palavras-chave: Miopatias Mitocondriais. Oftalmoplegia Externa Crônica Progressiva. Doenças Raras.

ABSTRACT

Chronic Progressive External Ophthalmoplegia (CPEO) is one of the main manifestations of mitochondrial myopathies. It is characterized by progressive weakness of the extraocular muscles and eyelid ptosis, and may include severe systemic involvement. This study aims to report a clinical case of CPEO. Data collection was carried out through interviews, including medical history, physical examination, and documentation of complementary tests. A female patient developed, at 17 years of age, a sudden onset of non-fluctuating unilateral ptosis, progressing to bilateral ophthalmoplegia, dysphonia, dysphagia, proximal weakness, myalgia, and exertional dyspnea. At 33 years old, the etiological diagnosis of CPEO secondary to mitochondrial myopathy was established. Treatment with coenzyme Q10 was initiated, and she was referred for speech and physical therapy; however, access to these services was not available in her municipality. Currently, the patient shows disease progression and limitations in basic and occupational activities. Due to the rarity of the condition, nonspecific initial symptoms, and lack of well-defined diagnostic criteria, diagnosing CPEO is challenging. A broad and detailed approach is required, including muscle biopsy and mitochondrial genetic

¹ Graduanda de Medicina da Universidade do Estado do Pará. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-7408> E-mail: gabriellenunesds@gmail.com

² Graduanda de Medicina da Universidade do Estado do Pará. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7412-2321> E-mail: cmilenamarques@gmail.com

³ Doutora em Biologia Parasitária na Amazônia, Professora Adjunta da Universidade do Estado do Pará. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6460-6154> E-mail: mairaturiel@uepa.br

testing. Treatment is essentially symptomatic and multidisciplinary, as there is no curative therapy, highlighting the limitations in access to supportive care in Brazil.

Keywords: Mitochondrial Myopathies. Ophthalmoplegia, Chronic Progressive External Ophthalmoplegia. Rare Diseases.

1. INTRODUÇÃO

As miopatias mitocondriais (MMs) englobam um grupo heterogêneo de doenças neuromusculares raras, caracterizadas pelo comprometimento do processo mitocondrial de fosforilação oxidativa para o metabolismo energético celular.¹ Tais desordens podem ser classificadas em mutações herdadas ou espontâneas do DNA mitocondrial ou nuclear, sendo mais comum defeitos em genes mitocondriais, que totalizam mais de 250 tipos de mutações já descritas em seres humanos. Diante disso, os pacientes com miopatia mitocondrial geralmente apresentam grande heterogeneidade de fenótipos e apresentações clínicas, que variam desde uma miopatia pura até envolvimento multissistêmico.²

As principais manifestações da doença envolvem o músculo esquelético, com apresentações subclínicas por meio de elevação isolada da creatina-quinase (CPK), ou quadros mais abrangentes de fraqueza muscular progressiva ou atrofia de um ou mais grupos musculares, com possível comprometimento funcional grave e insuficiência respiratória muscular.³ Os sintomas musculares mais comumente relatados incluem a fadiga associada à intolerância ao exercício, dificuldade de marcha e de deglutição, dispneia, dor muscular, câimbras, rigidez e fasciculações. No entanto, as doenças mitocondriais são distúrbios multissistêmicos, podendo se manifestar também com sintomas neurológicos, oftalmológicos, cardíacos, hepáticos, gastrointestinais, entre outros, somando atualmente mais de 40 síndromes distintas.⁴

A Oftalmoplegia Externa Crônica Progressiva (OECP) se caracteriza como uma das principais apresentações das miopatias mitocondriais, ocorrendo como um sintoma isolado ou como parte do envolvimento de múltiplos sistemas. A prevalência dessa condição é desconhecida na literatura mundial, no entanto, sugere-se que a incidência seja de 1 a 2 casos a cada 100.000 habitantes.⁵ No Brasil, não há dados acerca da epidemiologia dessa condição na população, com escassez de estudos publicados.

É uma afecção que apresenta fraqueza progressiva da musculatura ocular extrínseca, resultando em limitação dos movimentos oculares e ptose palpebral.⁶ Embora a OECP possa

se manifestar isoladamente, alguns indivíduos apresentam miopatias generalizadas e graves. Disfunções na condução elétrica cardíaca, ataxia cerebelar, disfagia e distrofia miotônica são manifestações comuns em síndromes associadas a essa condição rara.⁷ Os impactos na qualidade de vida do paciente são significativos, sobretudo diante de um cenário no qual o diagnóstico em estágios iniciais é escasso e o acompanhamento multiprofissional adequado frequentemente não é realizado.⁸ No contexto nacional, a escassez de políticas específicas para doenças raras agrava ainda mais esses desafios, comprometendo a assistência prestada a esses indivíduos.

O reconhecimento da OECP muitas vezes ocorre apenas em estágios avançados da doença, aumentando a dependência de suporte médico e multidisciplinar. Isso ressalta a necessidade de pesquisas voltadas às estratégias diagnósticas, terapêuticas e reabilitadoras.⁹ A falta de investimentos financeiros e a baixa incidência individual dessas condições dificultam a geração de conhecimento e a implementação de diretrizes clínicas adequadas, mesmo que cerca de 13 milhões de pessoas sejam afetados por doenças raras no território nacional.¹⁰

O Ministério da Saúde (MS)¹¹ define doença rara como aquela que afeta até 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos e, por meio das Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS, busca organizar a assistência prestada em diferentes níveis de atenção à saúde. O documento reconhece a dificuldade de estruturar fluxogramas para cada doença rara, uma vez tal categoria patológica pode ser tão diversa que seu quantitativo não é mensurável. A limitação na sistematização da assistência compromete a formulação de estratégias que garantam recursos humanos e tecnológicos adequados para atender esse grupo de pessoas.¹²

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico de Oftalmoplegia Externa Crônica Progressiva para documentar e divulgar dados relevantes dessa patologia, possibilitando a expansão do conhecimento sobre manifestação clínica, abordagem diagnóstica ou alternativas terapêuticas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória, retrospectiva e observacional, com o relato de caso de apenas um indivíduo com Oftalmoplegia Externa Crônica Progressiva. A coleta de dados foi realizada por meio de entrevistas, no ano de 2025, no Laboratórios de Habilidades Práticas da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII, em Marabá – PA. Objetivou-se obter história clínica, realizar exame físico e análise de exames complementares disponibilizados pelo paciente. Todas as informações coletadas foram registradas em arquivo *on-line* compartilhado no *Google Docs* para redação do trabalho. Posteriormente, as informações foram comparadas com produções científicas dos últimos 10 anos que abordam as manifestações clínicas, diagnóstico e terapias aplicadas na Oftalmoplegia Externa Crônica Progressiva. Os procedimentos desta pesquisa obedeceram aos Critérios da Ética na Pesquisa, em conformidade com a resolução Nº 510/16 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, além de manter-se alinhado ao código de Nuremberg de 1949. Foi submetido ao Comitê de Ética com Pesquisa em Seres Humanos (CEP-Marabá), sendo iniciado apenas após aprovação pelo CEP e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de autorização de uso de imagem e som. Ademais, foi garantido a assistência de profissional médico de retaguarda, durante a coleta de dados, em caso de qualquer intercorrência clínica ou algo que possa levar dano ao participante da pesquisa.

3. RESULTADOS

Paciente do sexo feminino, 44 anos de idade, procedente de Marabá, Pará. Iniciou sintoma aos 17 anos, com ptose palpebral unilateral ao despertar, de caráter não flutuante, com piora progressiva ao longo do tempo, dificultando a visão, com necessidade de movimentos cefálicos para compensar campo visual. Aproximadamente um ano após, realizou cirurgia corretiva de ptose, obtendo maior área de fenda palpebral momentânea.

Aos 20 anos, após primeira gestação, iniciou disfonia, com voz mais fina e rouca. Devido avanço do agravo nos sintomas oculares, realizou uma segunda cirurgia de correção de ptose, com melhora transitória. Após a segunda gestação, aos 25 anos, evoluiu com disfagia para sólidos e restrição à abertura da boca. A partir de 2010, aos 29 anos, apresentou fraqueza proximal em membros inferiores e superiores, com dificuldade para subir escadas, levantar-se de cadeiras, realizar tarefas domésticas, como lavar roupas, além de mialgia em

membros inferiores e dispneia aos grandes esforços. Além disso, houve progressão da ptose palpebral, oftalmoplegia bilateral, precisando afastar-se de suas atividades laborais como auxiliar administrativa.

Em 2015, aos 33 anos, iniciou investigação pela neurologia do Hospital das Clínicas da USP Ribeirão Preto, para miopatia. Realizada eletroneuromiografia evidenciando miopatia nos 04 membros, exames laboratoriais com CPK aumentada (374) e lactato de esforço aumentado (4,5), além de biópsia muscular com fragmentos de músculo estriado esquelético exibindo moderada irregularidade no diâmetro das miofibras e 2 sacos nucleares e discreto influxo de células inflamatórias linfomononucleares do endomísio. Possui teste genético que evidencia deleção única no DNA mitocondrial, deleção de 7 kb entre os nucleotídeos 7,4 e 16,4 kb, firmando o diagnóstico etiológico do quadro clínico, como Oftalmoplegia Externa Progressiva secundária à Mitocondriopatia, a qual não há tratamento curativo até o presente momento. Encaminhada às atividades multidisciplinares de forma regular, com fisioterapia respiratória (tem distúrbio ventilatório restritivo associado ao quadro), motora e acompanhamento fonoaudiológico, além de consultas regulares com equipe de pneumonologia e cardiologia (risco aumentado de alterações do ritmo e do músculo cardíaco nestes pacientes).

Foi iniciado tratamento com Coenzima Q10 400mg/dia e fisioterapia. Retornou a unidade em 2016, com melhora parcial do quadro clínico, todavia, mantendo limitação às atividades físicas devido baixa capacidade cardiovascular, com quadro de disfagia e perda ponderal, encaminhada a fonoaudiologia e hidroterapia, para reabilitação cardiovascular.

Em 2024, apresentou piora do quadro de fraqueza proximal, mais acentuada em membros inferiores, oftalmoplegia (oftalmoparesia grave) para todas as miradas, ptose bilateral, fraqueza facial, com disfagia e disfonia graves (disatrofonia), com prejuízo nas suas atividades diárias e laborais devido doença de base. Foi aumentada dose de Coenzima Q10 para 1.200mg/dia, com relato de melhora parcial dos sintomas da doença, conseguindo realizar atividades domésticas leves e atividades físicas que não exigem muitos esforços.

Em 2025, a paciente mantém piora progressiva do quadro de base, evoluindo com disfagia com regurgitação alimentar para o sistema respiratório documentado em videolaringoscopia da deglutição e agravado por pneumonia bacteriana recente. Foi então indicado via alternativa alimentar pela fonoaudiologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão

Preto, com indicação de gastrostomia para melhor conforto da paciente, recusada pela mesma, que mantém alimentação via oral apenas com alimentos pastosos.

Atualmente a paciente apresenta progressão da ptose palpebral, mesmo após a realização de cirurgias corretivas anteriores, fraqueza muscular, disfonia e dispneia. Em uso regular de Coenzima Q10 1.200 mg/dia, com limitação importante para atividades diárias. Devido dificuldades para acessar o serviço públicos de saúde em município, a paciente não realiza seguimento multidisciplinar.

Ao exame físico, a paciente apresenta ptose palpebral bilateral (figura 1), realiza apenas discreta lateralização e inferiorização do olhar, com oftalmoplegia para as outras miradas (figura 2) e insuficiência da convergência ocular (figura 3). Mímica facial prejudicada para franzir fronte e elevar pálpebras, força grau 4 ao rotacionar cabeça para o lado direito contra a resistência e grau 3, para o lado esquerdo. Força grau 4 em membro inferior direito e grau 3 no esquerdo.

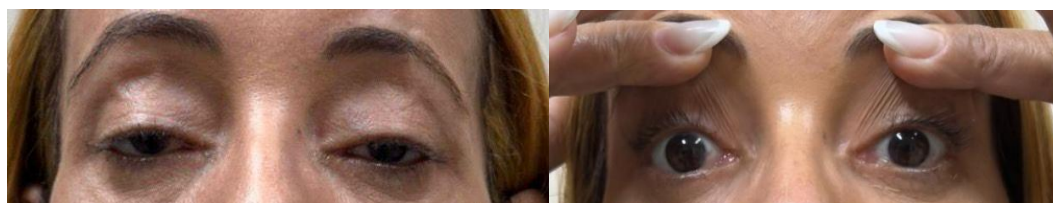


Figura 1. Ptose palpebral bilateral em paciente portadora de oftalmoplegia externa crônica progressiva, evidenciando a limitação da abertura palpebral.

Fonte: Autores, 2025.



Figura 2. Avaliação da motilidade ocular. A: elevação à direita; B: inferiorização à direita; C elevação à esquerda; D: inferiorização à esquerda

Fonte: Autores, 2025.



Figura 3. Convergência do olhar ausente.
Fonte: Autores, 2025.

4. DISCUSSÃO

A Oftalmoplegia Externa Crônica Progressiva (OECPP) é a forma mais comum de apresentação de um grupo de doenças raras, as miopatias mitocondriais. Apesar de sua prevalência é incerta no contexto mundial e nacional, sabe-se que pode ocorrer de forma esporádica ou hereditária, se manifesta em qualquer idade, principalmente na infância ou adolescência, e progride lentamente.¹³ Como no caso em questão, no qual os primeiros sintomas se iniciaram aos 17 anos e, ao longo da vida adulta, o quadro clínico foi se ampliando.

De acordo com a revisão de Ali, Esmail e Behbehani⁵, a OECPP resulta da disfunção na fosforilação oxidativa devido mutações no DNA mitocondrial (DNAm) ou DNAn (do núcleo celular), levando à redução da produção de ATP e disfunções importantes, sobretudo em tecidos de alta demanda energética, como os músculos oculares, faciais e respiratórios. Essa suscetibilidade explica a manifestação precoce na função dos músculos extrínsecos do olho, que possuem 60% do volume celular formado por mitocôndrias e associado a um baixo limiar para mutações. A piora dos sintomas após as gestações pode refletir o impacto da maior demanda metabólica e do estresse oxidativo do estado gravídico, reconhecidos como moduladores da expressão fenotípica da doença mitocondrial.

Um estudo de coorte analisando 116 pessoas com OECPP consolidou o perfil fenotípico da OECPP: oftalmoplegia e ptose bilateral em todos os casos, 77% apresentam perda auditiva neurossensorial e metade, disfagia.¹⁴ Segundo Lock, Irani e Newman¹⁵, quando a restrição progressiva da mobilidade ocular é combinada ao envolvimento de outros músculos e sintomas sistêmicos, a síndrome clínica é classificada como “OECPP plus”. Essa é a

classificação do presente relato, no qual a paciente apresenta disfunção nos movimentos oculares e também disfonia, disfagia, fraqueza proximal.

Apesar da sintomatologia inicial da paciente ser considerada atípica, com ptose unilateral, o desenvolvimento da piora progressiva e evolução bilateral corresponde ao destacado na literatura. Segundo Ferreira¹⁶, a inespecificidade variável do quadro sintomático é um fator importante de complexidade na suspeição diagnóstica das mitocondriopatias. Em seu trabalho, Ferreira¹⁶ atribui essa diversidade à heteroplasmia mitocondrial e explica que, após divisões celulares, a segregação aleatória faz com que as mitocôndrias com DNAm^t mutado encontrem-se em quantidade variável entre células e órgãos.

Outro desafio para o diagnóstico dessa patologia se encontra na inexistência de critérios diagnósticos mundialmente aceitos. Para isso, é necessária uma abordagem ampla que inclui, além da análise clínica minuciosa, exames laboratoriais, biópsias de tecido muscular e testes genéticos mitocondriais.¹³

Na avaliação clínica, McClelland, Manousakis & Lee¹⁷ destaca a importância de excluir diagnósticos diferenciais, como miastenia gravis ocular, síndrome do olho flácido (sagging eye syndrome), distrofia oculofaríngea e oftalmoplegias congênitas. A ausência de flutuação dos sintomas e a não resposta a anticolinesterásicos afastam a miastenia, enquanto a progressão lenta e simétrica contrasta com as formas congênitas. Essa diferenciação é essencial para evitar terapêuticas ineficazes e atrasos no manejo, como descrito também por Karimi e colaboradores¹⁸, que observaram elevado índice de cirurgias palpebrais desnecessárias em pacientes inicialmente diagnosticados com ptose congênita.

Na análise laboratorial, a paciente apresentou aumento leve de CPK (374 U/L) e lactato pós-esforço elevado (4,5 mmol/L), achados compatíveis com disfunção mitocondrial, embora inespecíficos. McClelland, Manousakis & Lee¹⁷ reforçam que o lactato sanguíneo e líquido é um marcador de baixa sensibilidade para OECP, sendo mais útil em síndromes com comprometimento sistêmico acentuado. A elevação discreta após esforço, como observada neste caso, apoia a hipótese de alteração na fosforilação oxidativa, sobretudo em pacientes sem outras causas de miopatia. Segundo esse trabalho, a análise de CPK é útil apenas para identificar envolvimento muscular sistêmico, podendo estar normal ou levemente elevada. Esse perfil se ajusta adequadamente ao padrão bioquímico observado na

paciente, reforçando a natureza mitocondrial do processo.

De acordo com McClelland, Manousakis & Lee¹⁷, 50% dos casos de PEO são esporádicos, geralmente resultantes de uma grande deleção de DNA mitocondrial, como a observada na paciente, enquanto os outros 50% são hereditários (autossômicos dominantes, recessivos ou maternos). As deleções únicas de grande porte costumam associar-se a quadros clínicos de OECP pura ou à síndrome de Kearns-Sayre, dependendo da extensão e localização da deleção. Assim, a deleção de 7 kb encontrada na paciente se enquadra na faixa das deleções intermediárias descritas para formas isoladas e não sindrômicas, justificando a ausência de manifestações cardíacas ou endócrinas graves.

Ao observar a realização da biópsia muscular, McClelland, Manousakis & Lee¹⁷ destaca a importância do exame no contexto diagnóstico, evidenciando fibras vermelhas irregulares e deficiência em citocromo c-oxidase, características-chave da doença. Contudo, questiona a falta de padronização das técnicas utilizadas por laboratório, o que torna desafiador a sua interpretação. A paciente também realizou eletroneuromiografia, que evidenciou uma miopatia nos quatro membros, sendo importante para avaliar a disfunção, mas não se aplica para determinar a causa. Os autores também apontam a ressonância magnética como uma importante ferramenta para caracterizar e avaliar a extensão dos danos causados na musculatura extrínseca dos olhos. Achados típicos incluem atrofia discreta dos músculos extraoculares e sinais hiperintensos em T1 e T2, correspondentes a degeneração miopática e substituição por tecido adiposo.

A abordagem terapêutica das miopatias mitocondriais fundamenta-se em um manejo multidisciplinar e sintomático, visando a melhora da qualidade de vida e retardo da progressão dos sintomas, uma vez que não há tratamento curativo específico para a doença.¹⁹ A terapia farmacológica mais comumente utilizada envolve a administração de metabólicos e cofatores, como a Coenzima Q10, molécula lipossolúvel também conhecida como ubiquinona, que atua como um transportador de elétrons nas mitocôndrias, atenuando o estresse oxidativo, geralmente bem tolerada, em doses de 300 a 1200mg/dia.²⁰ Estudos randomizados, como o de Glover e colaboradores²¹ avaliaram os efeitos do tratamento com 1200mg/dia de Coenzima Q10 por 60 dias em pacientes com distúrbios mitocondriais, mostrando melhora em alguns parâmetros laboratoriais, como lactato sérico e piruvato, e em alguns casos, melhora sintomática parcial em relação à fadiga e tolerância

ao esforço. No entanto, o uso desse composto ainda carece de evidências de resultados significativos, mantendo-se como uma intervenção adjuvante, como no caso em questão, porém sem comprovação científica de eficácia modificadora da doença.²²

Tendo em vista o acometimento múltiplo e heterogêneo dos distúrbios mitocondriais, é essencial reforçar a importância do seguimento multidisciplinar e a triagem sistêmica de comorbidades. No caso da OECP, devido ao comprometimento ocular mais expressivo, a correção cirúrgica da ptose palpebral, se torna uma conduta crucial para melhoria funcional, embora devido a progressão da doença possa requerer abordagens frequentes, como afirma o estudo de Esagui e colaboradores²³, que condiz com o caso relatado em que a paciente foi submetida a duas cirurgias corretivas anteriormente, porém mantendo progressão da ptose palpebral com possível indicação de novo procedimento. Além do acompanhamento oftalmológico, é importante a triagem regular e periódica para envolvimento sistêmico associado, como avaliação neurológica, cardíaca, endocrinológica, de função pulmonar e renal, realizadas anualmente.²⁴

Outras estratégias eficazes na melhora dos sintomas incluem a fisioterapia motora e respiratória, na melhoria da tolerância ao exercício, preservação da força muscular e capacidade ventilatória, assim como, o envolvimento da fonoaudiologia e nutrição para manejo da disfagia e disfonia, incluindo intervenções de suporte como a nutrição enteral por sonda ou gastrostomia em casos avançados, como o da paciente, para redução do risco de aspiração.²⁴ Entretanto, a paciente refere como principal obstáculo ao seu tratamento, a dificuldade de acesso ao seguimento multidisciplinar com a fisioterapia e fonoaudiologia, o que é corroborado por diversos estudos brasileiros, seja pela oferta insuficiente ou pela grande demanda no Sistema Único de Saúde, o que dificulta o adequado manejo, contribuindo para prejuízo da reabilitação funcional e maior progressão dos sintomas, especialmente em pacientes com doenças neurodegenerativas.^{25,26} Além disso, o tratamento de doenças raras encontra barreiras expressivas no Brasil, uma vez que há desigualdade na oferta de serviços de referência habilitados, visto que dos 36 serviços de Rede Especializada de Atenção às Pessoas com Doenças Raras do país, apenas um se concentra na Região Norte, conforme divulgado pelo Ministério da Saúde²⁷, impasse que também foi observado no caso relatado, dado que a paciente precisa se deslocar da cidade de origem para o estado de São Paulo para conseguir acompanhamento médico especializado.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente relato contribui de forma relevante para a literatura ao documentar longitudinalmente a evolução clínica de um caso de Oftalmoplegia Externa Crônica Progressiva (OECPP), fornecendo dados clínicos, laboratoriais, genéticos e funcionais, pouco relatados em estudos na literatura nacional, de modo a reforçar a importância do diagnóstico de doenças raras e da abordagem multidisciplinar para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, destaca-se limitações reais no acesso a terapias de suporte, como fisioterapia, fonoaudiologia e nutrição, bem como barreiras estruturais para o manejo de doenças raras no Brasil. Assim, este relato se justifica não apenas pelo valor clínico e descritivo da apresentação de uma doença rara, mas também por oferecer subsídios para reflexão sobre políticas de saúde e estratégias terapêuticas integradas em cenários de baixa disponibilidade de recursos, contribuindo para preencher uma lacuna científica e assistencial existente.

REFERÊNCIAS

- 1 Ahmed ST, et al. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):943–53. doi:10.1007/s13311-018-00674-4.
- 2 Mancuso M, Filosto M, Mootha VK, Smith J, Brown L, Garcia P, et al. Mitochondrial DNA-related disorders. *Biosci Rep*. 2007;27(1–3):31–7. doi:10.1007/s10540-007-9035-2.
- 3 Finsterer J. Mitochondriale Myopathien [Miopatias mitocondriais]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009;77(11):631–8. doi:10.1055/s-0028-1109759.
- 4 Silva IR, Souza IPD, Santos KJ, Oliveira AM, Lima RS, Pereira JG, et al. Caracterização bioquímica das doenças mitocondriais: uma revisão integrativa em teses e dissertações no período de 2000 a 2020. *Res Soc Dev*. 2021;10(11):e151101119320. doi:10.33448/rsd-v10i11.19320.
- 5 Ali A, Esmaeil A, Behbehani R. Mitochondrial Chronic Progressive External Ophthalmoplegia. *Brain Sci*. 2024;14(2):135. doi:10.3390/brainsci14020135.

- 6 Hirano M, Pitceathly RDS. Progressive external ophthalmoplegia. *Handb Clin Neurol.* 2023;194:9–21. doi:10.1016/B978-0-12-821751-1.00018-X.
- 7 American Academy of Ophthalmology (AAO). Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO). EyeWiki. 2024. Available from: [https://eyewiki.org/Chronic_Progressive_External_Ophthalmoplegia_\(CPEO\)](https://eyewiki.org/Chronic_Progressive_External_Ophthalmoplegia_(CPEO)).
- 8 Seesing FM, Drost G, Groenewoud JM, van der Wilt GJ, van Engelen BGM. Shared medical appointments improve quality of life in neuromuscular patients: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2014;83(3):240–6. doi:10.1212/WNL.0000000000000588.
- 9 Batista KT, Araújo HJ. Correção da blefaroptose na oftalmoplegia crônica progressiva. *Rev Bras Cir Plást.* 2009;24(1):1–5. doi:10.5935/2177-1235.2009RBCP0002.
- 10 Souza IPD, Silva IR, Santos KJ, Oliveira AM, Lima RS, Pereira JG, et al. Doenças genéticas raras com abordagem qualitativa: revisão integrativa da literatura nacional e internacional. *Ciênc Saúde Colet.* 2019;24(10):3683–700. doi:10.1590/1413-812320182410.31752017.
- 11 Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf.
- 12 Pereira JGS, Silva VR, Santos FP, Oliveira AM, Lima RS, Carvalho AO, et al. Doenças genéticas raras no nordeste brasileiro: uma revisão sistemática bibliométrica. *Contrib Cienc Soc.* 2024;17(13):e13823. doi:10.55905/revconv.17n.13-341.
- 13 Feng Z, Lai R, Wei J, Liu X, Chen X, Liu Y, et al. Have one's view of the important overshadowed by the trivial: chronic progressive external ophthalmoplegia combined with unilateral facial nerve injury: a case report and literature review. *Front Neurol.* 2023;14:1268053. doi:10.3389/fneur.2023.1268053.

- 14 Heighon JM, Turnbull DM, Taylor RW, Gorman GS, Schaefer AM. Clinical and demographic features of chronic progressive external ophthalmoplegia in a large adult-onset cohort. *Mitochondrion*. 2019;46:135–42. doi:10.1016/j.mito.2019.03.006.
- 15 Lock JH, Irani NK, Newman NJ. Neuro-ophthalmic manifestations of mitochondrial disorders and their management. *Taiwan J Ophthalmol*. 2021;11(1):39–52. doi:10.4103/tjo.tjo_68_20.
- 16 Ferreira ACD. Instabilidade do DNA mitocondrial na oftalmoplegia externa crônica progressiva: estudo familiar [dissertação]. Manaus (AM): Universidade Federal do Amazonas; 2020. 85 p. Available from: https://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/8608/2/Disserta%C3%A7%C3%A3o_AnaCarlaDantas_PPGCF.pdf.
- 17 McClelland CM, Manousakis G, Lee MS. Progressive external ophthalmoplegia. *Eye*. 2016;30:1181–7. doi:10.1038/eye.2016.99.
- 18 Karimi N, Davoudi S, Aghazadeh Amiri M, Salabati M, Aghazadeh A, Akbari MR, et al. Misdiagnosis of chronic progressive external ophthalmoplegia as congenital ptosis: clinical clues and the role of photograph comparison. *J Ophthalmic Vis Res*. 2024;19(3):323–30. doi:10.18502/jovr.v19i3.13998.
- 19 Bangeas P, Pagonopoulou O, Kitsos G, Karampelas M, Papadopoulou E, Theodorou M, et al. Advances in management of mitochondrial myopathies. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20:21. doi:10.1186/s13023-025-04194-6.
- 20 Sood B, Patel P, Keenaghan M. Coenzyme Q10. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531491/>.
- 21 Glover EI, Cock H, Taanman JW, Smith J, Brown L, Garcia P, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve*. 2010;42(5):739–48. doi:10.1002/mus.21758.

- 22 Hong S, Li W, Chen J, Zhang X, Wang Y, Liu Q, et al. Clinical approaches for mitochondrial diseases. *Cells*. 2023;12(20):2494. doi:10.3390/cells12202494.
- 23 Eshaghi M, Arabi A, Eshaghi S, Ahmad S, Brown L, Chen J, et al. Surgical management of ptosis in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(4):2064–8. doi:10.1177/1120672120952344.
- 24 Chin HL, Lai PS, Tay SKH. A clinical approach to diagnosis and management of mitochondrial myopathies. *Neurotherapeutics*. 2024;21(1):e00304. doi:10.1016/j.neurot.2023.11.001.
- 25 Miranda GMD, Oliveira JH, Souza APM, Santos VR, Lima RS, Carvalho AO, et al. Assistência fonoaudiológica no SUS: a ampliação do acesso e o fortalecimento da integralidade. *Rev CEFAC*. 2015;17(3):836–45. doi:10.1590/1982-0216201515213.
- 26 Gomes SM, Carvalho AO, Santos VR, Lima RS, Oliveira AM, Pereira JG, et al. Reabilitação física/funcional no Brasil: análise espaço-temporal da oferta no Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2023;39(4):e238422. doi:10.1590/0102-311XPT238422.
- 27 Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR). Brasília: Ministério da Saúde; 2025. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br>.